

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 27032

(54)

Mélanges de céphalexine et de bioxyde de silicium à introduire dans des gélules pharmaceutiques, leur procédé de préparation et gélules ainsi obtenues.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.⁸). A 61 K 47/00, 9/48, 31/545.

(22)

Date de dépôt..... 19 décembre 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 21 décembre 1979, n° 7944279.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 26 du 26-6-1981.

(71)

Déposant : Société dite : GLAXO GROUP LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

(72)

Invention de : Norman Richard Smith et Krishna Narayan Bhide.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

Ces dernières années, l'emploi de gélules en gélatine dure comme forme de médicament solide à administrer par la voie orale s'est constamment étendu en raison de la relative facilité de composition et de fabrication de ces préparations en comparaison des comprimés et des dragées. Les enveloppes des gélules sont constituées classiquement d'un corps et d'une coiffe. Au cours du remplissage de ces gélules, on introduit une poudre contenant l'ingrédient actif voulu, si on le souhaite en mélange à d'éventuels excipients, dans le corps de la gélule et on monte ensuite la coiffe sur le corps afin de fermer la gélule. Cette opération peut se réaliser de manière automatique (lorsque la poudre est d'abord mécaniquement comprimée en un tampon qui tombe ensuite automatiquement dans le corps) ou de manière semi-automatique (c'est-à-dire avec recours à un remplissage manuel direct).

Bien que le calibre de la gélule et le choix des excipients (lorsqu'on les utilise) dépendent en grande partie de la dose thérapeutique de l'ingrédient actif, il est bien évidemment souhaitable que la gélule possède un calibre qui convienne à sa manipulation et à son ingestion. Les enveloppes de gélules sont généralement disponibles en 8 calibres standards variant du calibre 000 (contenance 1,36 ml) au calibre 5 (contenance 0,13 ml). Les gélules de calibre 4 (contenance 0,20 ml) et de calibre 5, sont généralement considérées comme étant trop petites pour pouvoir être manipulées avec facilité par les personnes âgées et les infirmes, tandis que les gélules des calibres 00 (contenance 0,95 ml) et 000 sont plutôt difficiles à avaler en raison de leurs grandes dimensions.

Du point de vue de la fabrication, les gélules qui contiennent des médicaments en faible dose thérapeutique, par exemple de 10 à 100 mg, sont généralement plus faciles à composer, étant donné qu'il est possible d'incorporer

une forte proportion d'excipient, tout en conservant encore un calibre raisonnable à la gélule. Une forte proportion d'excipient dans le mélange à introduire dans les gélules est fréquemment avantageuse, étant
5 donné que plus grande est la proportion d'excipient que contient le mélange, plus les propriétés telles que le calibre moyen des particules, la surface active, la fluidité et la densité apparente du mélange, comme un tout, se rapprocheront des propriétés des excipients
10 eux-mêmes et on peut alors plus aisément choisir les excipients qui possèdent la combinaison de propriétés souhaitée.

D'autre part, avec des médicaments tels que l'antibiotique connu qu'est la céphalexine, dans le cas des-
15 quels la dose thérapeutique est importante, par exemple de 200 à 600 mg, il ne subsiste que peu d'espace pour inclure des excipients dans le mélange à introduire dans la gélule si l'on veut conserver un calibre raisonnable à la gélule. Dans de tels cas, les propriétés physiques
20 du médicament lui-même jouent un rôle décisif dans la facilité de mise en oeuvre du procédé de remplissage de la gélule.

Parmi les propriétés d'une poudre, la masse spécifique apparente, c'est-à-dire la masse par unité de
25 volume, fournit une indication de la manière dont la poudre pourra se tasser ou se comprimer dans un espace confiné, tandis que la fluidité fournit fréquemment une bonne indication de la manière dont la poudre se comportera vraisemblablement lorsqu'elle est introduite dans des
30 gélules en utilisant une machine de remplissage automatique de gélules. Des poudres qui ne coulent pas de manière satisfaisante tendent à donner lieu à des variations considérables des poids introduits dans les gélules, parce que la formation des tampons par de telles machines
35 en vue de leur introduction dans le corps de la gélule, dépend habituellement de l'écoulement de la poudre au

cours du processus de dosage. Au surplus, bien que la demanderesse ne désire en aucune façon se lier à des considérations théoriques, elle n'en suppose pas moins qu'en raison de l'existence de forces d'attraction de faible portée, les particules tendent à adhérer non seulement les unes aux autres, mais également aux parties métalliques de la machine de remplissage, en portant ainsi préjudice à la fluidité de la poudre. L'adhérence de particules de poudre aux organes fabriqués avec précision, qui sont présents dans ces machines, peut également gravement endommager la machine et interrompre la libération des tampons préformés dans les corps des gélules. Il est par conséquent habituellement souhaitable d'incorporer des substances appelées "lubrifiants" à la composition pharmaceutique. De tels lubrifiants comprennent, par exemple, l'acide stéarique, le stéarate de calcium, le stéarate de magnésium et le talc. Ces lubrifiants sont en général hydrophobes et on préférera par conséquent normalement éviter leur emploi en quantité excessive, étant donné que cela pourrait prolonger la durée nécessaire à la désintégration de la gélule dans les voies gastro-intestinales d'un patient.

La céphalexine est un composé bien connu dans l'industrie pharmaceutique en raison de son activité antibactérienne prononcée (voir, entre autres: "Cephalosporins and Penicillins", Ed. E.H. Flynn, Academic Press Inc., 1972, p. 521-523). Dans le cas de la céphalexine telle que produite par certains procédés, le poids spécifique apparent peut être tel que, sans autre traitement, les calibres des gélules que l'on préfère du point de vue de la facilité de la manipulation et de l'ingestion, ne sont en général pas suffisamment grands pour s'adapter au poids de remplissage nécessaire, en particulier lorsque de fortes doses de substance active doivent être introduites dans les gélules. En plus, la fluidité de la céphalexine peut être médiocre et, par conséquent, il

peut ne pas être possible d'introduire une plage acceptable de poids de céphalexine dans des capsules à l'aide d'une machine de remplissage automatique.

Ces problèmes peuvent être résolus par mise en oeuvre d'un procédé appelé ''boudinage'' ou ''tassement''.

Conformément à ce procédé, la céphalexine est mélangée à un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium et le mélange est comprimé en grandes tablettes (boudins) à l'aide d'une presse de forte puissance. Les boudins sont ensuite granulés à travers un tamis, de façon à obtenir une poudre granulaire. Conformément à une variante de ce procédé, la poudre, au lieu d'être transformée en boudins, est amenée à passer entre des rouleaux de façon à engendrer des ''paillettes'', que l'on broie ensuite de façon à obtenir une matière granulaire. Cette conversion de la poudre de céphalexine en une matière granulaire, appelée densification, accroît non seulement le poids spécifique apparent, mais améliore également sa fluidité.

Cependant, l'étape de densification est désavantageuse par le fait qu'elle constitue une étape supplémentaire du processus de fabrication qui est, non seulement consommatrice de temps, mais également coûteuse. En outre, la mise en oeuvre de cette étape peut entraîner une certaine altération des propriétés physiques du médicament.

On a proposé la mise en oeuvre de diverses variantes de ce procédé. Ainsi, un procédé reconnu de densification de poudres comprend une étape de granulation à l'état humide. Cependant, la granulation à l'état humide n'a pas donné de résultats satisfaisants avec la céphalexine. Des combinaisons de la céphalexine et de toute une série d'excipients bien connus des spécialistes de la technique, par exemple l'amidon, le lactose, l'Avicel et l'Elcema StaRx ont également été testées, mais on a constaté qu'elles donnaient encore des résultats insatisfaisants par le fait que la quantité d'excipient qui

peut être incorporée à une gélule de calibre raisonnable ne suffit pas pour accroître de manière importante le poids spécifique apparent et la fluidité du mélange à introduire dans la gélule, en manière telle que la nécessité de recourir à l'étape de densification puisse être évitée.

La présente invention est basée sur la découverte que l'on peut obtenir un mélange contenant de la céphalexine satisfaisant pour le remplissage de gélules et, plus particulièrement, à l'aide d'une machine automatique, pour autant que l'on mélange la céphalexine à de 0,1 à 2,5 % en poids de bioxyde de silicium colloïdal, sur base du poids total du mélange. La fluidité du mélange s'en trouve non seulement améliorée par comparaison à la céphalexine elle-même, facilitant ainsi la mise en oeuvre du procédé de remplissage des gélules, mais la masse spécifique apparente s'en trouve également augmentée, cette dernière caractéristique étant tout particulièrement avantageuse lorsque de fortes doses de céphalexine doivent être administrées, étant donné que cela permet la mise en composition bien plus aisée de ces fortes doses.

Selon l'une de ses caractéristiques, la présente invention a donc pour objet un mélange convenant à l'introduction dans des gélules, caractérisé en ce qu'il se compose de céphalexine, d'un lubrifiant et de 0,1 à 2,5 % en poids, sur base du poids total du mélange, de bioxyde de silicium colloïdal.

Selon une autre de ses caractéristiques, la présente invention a également pour objet les gélules qui contiennent un mélange tel que décrit ci-dessus. La proportion de bioxyde de silicium colloïdal utilisée est d'une importance particulière; on a constaté que des proportions de bioxyde de silicium colloïdal supérieures à 2,5 % ou inférieures à 0,1 %, ces pourcentages étant dans chaque cas basés sur le poids total du mélange, ne donnaient

pas le résultat souhaité. La proportion préférée de bioxyde de silicium colloïdal varie de 0,3 à 1,5 %, et est, plus particulièrement, d'environ 0,5 % en poids, sur base du poids total du mélange.

- 5 De préférence, le bioxyde de silicium possède un calibre des particules qui se situe dans la région des 12 millimicrons et une surface spécifique BET d'environ 200 m²/g. Le bioxyde de silicium colloïdal convenable est vendu sous les marques de fabrique de silice: Aérosil, Cab-O-Sil, Wacker HDK N20 et QUSO, le produit tout particulièrement préféré étant le bioxyde de silicium colloïdal vendu sous la marque de fabrique Aérosil 200.
- 10

- Bien que la demanderesse ne désire nullement se limiter à de quelconques considérations théoriques, elle n'en suppose pas moins que la masse spécifique apparente accrue et la meilleure fluidité du mélange sont dues à la présence des particules de bioxyde de silicium extrêmement fines qui agissent comme un agent de glissement. Ainsi, le bioxyde de silicium agit comme un agent de glissement entre les particules de céphalexine et/ou provoque une légère séparation entre les particules de céphalexine individuelles, de façon à considérablement réduire ou à surmonter les effets des forces de faible portée entre les particules de céphalexine.
- 15
- 20

- 25 Le lubrifiant présent dans le mélange peut être n'importe lequel de ceux que l'on utilise classiquement dans le domaine pharmaceutique, tel que, par exemple ceux cités plus haut. Dans l'ensemble, le lubrifiant sera de préférence présent en une quantité qui fluctue de 0,1 à 2 % en poids, sur base du poids total de la céphalexine dans le mélange. On recourt tout particulièrement avantageusement à l'emploi de stéarate de magnésium à titre de lubrifiant, de préférence en une quantité d'environ 1 % en poids sur base du poids de la céphalexine.
- 30

- 35 Le mélange contenant la céphalexine conforme à la présente invention peut être préparé par mise en oeuvre

de techniques classiques bien connues des spécialistes de l'industrie pharmaceutique. Ainsi, par exemple, on peut mélanger mutuellement la céphalexine et le bioxyde de silicium colloïdal au lubrifiant de façon à obtenir

5 une quantité finale de 0,1 à 2,5 % en poids de bioxyde de silicium colloïdal, sur base du poids total du mélange. Conformément à une méthode préférée, on mélange le bioxyde de silicium colloïdal et le lubrifiant à un volume égal de céphalexine et on fait passer le mélange à travers un

-10 tamis convenable de façon à garantir l'uniformité du mélange obtenu. On mélange ensuite le produit tamisé au reste de la céphalexine. On peut remplir des gélules de quantités précises du mélange au poids requis en se servant d'un équipement classique du type automatique ou du type

15 semi-automatique, sans aucune nécessité de devoir soumettre la céphalexine à une étape de densification, ce qui réduit ainsi le temps et le coût de fabrication, tout en donnant un produit final amélioré.

Les exemples non limitatifs qui suivent illustrent la présente invention.

20

EXEMPLE 1

Composition

			pour	
		<u>Fonction</u>	<u>250 mg</u>	<u>500 mg</u>
25	Céphalexine	Ingrédient actif	279,21 mg	558,42 mg
	Stéarate de magnésium (1 % en poids sur base du poids de la cépha- lexine)	Lubrifiant	2,79 mg	5,58 mg
30	Bioxyde de silicium colloïdal (approxima- tivement 0,5 % en poids sur base du poids total du mélange, Aérosil 200)	Agent de glissement	1,40 mg	2,80 mg
	Charge de remplissage	-	283,4 mg	566,8 mg
35	Calibre de la gélule		N° 2 (contenance 0,37 ml)	N° '0' (contenance 0,67 ml)

Procédé

1. On mélange le stéarate de magnésium et l'Aérosil 200 à un égal volume de céphalexine dans un mélangeur convenable. On fait ensuite passer le mélange à travers un tamis convenable (30 ou 40 mesh).

2. On mélange le pré-mélange (1) susmentionné au reste de la céphalexine en se servant d'un équipement approprié.

3. On introduit la charge de remplissage indiquée du mélange (2) dans des gélules de calibre N° 2 ou N° 0 à l'aide d'une machine de remplissage automatique ou semi-automatique.

EXEMPLE 2Composition

	pour	
	250 mg	500 mg
Céphalexine	279,21 mg	558,42 mg
Stéarate de magnésium	2,79 mg	5,58 mg
Aérosil 200 approximativement 1 % en poids, sur base du poids total du mélange)	2,79 mg	5,58 mg
Charge de remplissage	284,79 mg	569,58 mg
Calibre de la gélule	N° 2	N° '0'

Procédé

Les mélanges sont composés et introduits dans les gélules de la manière décrite à l'exemple 1.

EXEMPLE 3

	Pour 500 mg
Céphalexine	558,42 mg
Stéarate de magnésium	5,58 mg
Aérosil 200 (approximativement 2 % en poids, sur base du poids total du mélange)	11,16 mg
Charge de remplissage	575,15 mg
Calibre des gélules	N° '0'

Procédé

1. On tamise et mélange la céphalexine, le stéarate de magnésium et l'Aérosil 200 à travers un tamis de 30 mesh.

- 5 2. On remplit des gélules du calibre '0' de la charge de remplissage indiquée du mélange susmentionné (1) à l'aide d'une machine de remplissage automatique ou semi-automatique.

EXEMPLE 410 Composition

	pour	
	<u>500 mg</u>	<u>500 mg</u>
Céphalexine	558,42 mg	558,42 mg
Stéarate de magnésium	5,58 mg	5,58 mg
Cab-o-sil M5 (approximativement 0,5 % en poids, sur base du poids total du mélange)	2,8 mg	-
15 Wacker HDK N20 (approximativement 0,5 % en poids, sur base du poids total du mélange)	-	2,8 mg
Charge de remplissage	566,8 mg	566,8 mg

Procédé

- 20 1. On mélange manuellement la céphalexine, le stéarate de magnésium et le bioxyde de silicium colloïdal de façon à augmenter la masse spécifique apparente.

2. On remplit des gélules de calibre '0' prévues pour 500 mg, à l'aide du poids de remplissage indiqué du mélange (1).

REVENDICATIONS

1. Mélange convenant au remplissage de gélules, caractérisé en ce qu'il se compose de céphalexine, d'un lubrifiant et de 0,1 à 2,5 % en poids, sur base du poids total du mélange, de bioxyde de silicium colloïdal.
2. Mélange suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient de 0,3 à 1,5 % en poids, sur base du poids total du mélange, de bioxyde de silicium colloïdal.
3. Mélange suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'il contient environ 0,5 % en poids, sur base du poids total du mélange de bioxyde de silicium colloïdal.
4. Mélange suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le bioxyde de silicium colloïdal possède un calibre des particules qui se situe dans la région des 12 millimicrons et une surface spécifique BET d'environ 200 m²/g.
5. Mélange suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le lubrifiant y est présent en une quantité qui fluctue de 0,1 à 2 % en poids, sur base du poids de la céphalexine dans le mélange.
6. Mélange suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le lubrifiant est le stéarate de magnésium.
7. Mélange suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le stéarate de magnésium y est présent en une quantité d'environ 1 % en poids, sur base du poids de la céphalexine dans le mélange.
8. Procédé de préparation d'un mélange tel que défini dans l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on mélange la céphalexine, le bioxyde de silicium colloïdal et un lubrifiant, de façon à obtenir une quantité finale de bioxyde de silicium colloïdal qui fluctue de 0,1 à 2,5 % en poids, sur base du poids total du mélange.

9. Gélule qui contient un mélange suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7 ou obtenu par mise en oeuvre du procédé suivant la revendication 8.